

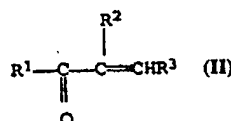
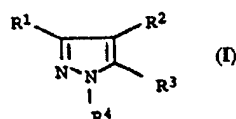


PCT
WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07D 231/12, C07B 35/04	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/06036 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 2. März 1995 (02.03.95)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/02708 (22) Internationales Anmeldedatum: 13. August 1994 (13.08.94) (30) Prioritätsdaten: P 43 28 228.8 23. August 1993 (23.08.93) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BASFAK- TIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): MERKLE, Hans, Rupert [DE/DE]; Brahmstrasse 4, D-67061 Ludwigshafen (DE). FRETSCHE, Erich [DE/DE]; Hirtweg 76, D-69239 Neckarsteinach (DE). (74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BR, BY, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, KZ, NO, NZ, PL, RU, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht Mit internationalem Recherchenbericht.

(54) Title: PROCESS FOR PREPARING PYRAZOLE AND ITS DERIVATIVES

(54) Bezeichnung: VERFAHREN ZUR HERSTELLUNG VON PYRAZOL UND DESSEN DERIVATEN



(57) Abstract

A process is disclosed for preparing pyrazole and its derivatives having formula (I), in which the residues R^1 , R^2 , R^3 and R^4 stand for hydrogen, halogen, nitro, carboxyl, sulfonyl or C-organic residues, from alpha,beta-unsaturated carbonyl compounds having formula (II) and from hydrazine or hydrazine derivatives having formula (III). The process is characterised in that an alpha,beta-unsaturated carbonyl compound having formula (II) is at first reacted without additional diluting agents with hydrazine or a hydrazine derivative having formula (III), and the thus obtained reaction mixture is reacted in an additional reaction step with a mixture of sulphuric acid and iodine or a iodine- or hydrogen iodide-releasing compound.

(57) Zusammenfassung

Verfahren zur Herstellung von Pyrazol und dessen Derivaten der Formel (I), in der die Reste R^1 , R^2 , R^3 und R^4 für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Carboxyl, Sulfonyl oder C-organische Reste stehen, aus alpha,beta-ungesättigten Carbonylverbindungen der Formel (II) und Hydrazin oder Hydrazinderivaten der Formel (III) dadurch gekennzeichnet, daß man zunächst ohne zusätzliches Verdünnungsmittel eine alpha,beta-ungesättigte Carbonylverbindung der Formel (II) mit Hydrazin oder einem Hydrazinderivat der Formel (III) umsetzt und die dabei erhaltene Reaktionsmischung in einem weiteren Reaktionsschritt mit einer Mischung aus Schwefelsäure und Jod oder einer Jod oder Jodwasserstoff freisetzenden Verbindung umsetzt.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauritanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

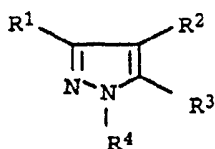
Verfahren zur Herstellung von Pyrazol und dessen Derivaten

Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von Pyrazol und dessen Derivaten der Formel I

10

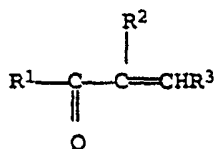


I

15

in der die Reste R^1 , R^2 , R^3 und R^4 für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Carboxyl, Sulfonyl oder C-organische Reste stehen, aus alpha,beta-ungesättigten Carbonylverbindungen der Formel II

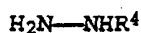
20



II

25

und Hydrazin oder Hydrazinderivaten der Formel III



III

30

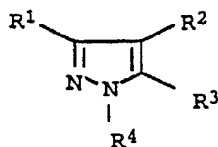
Aus der EP-A 402 722 ist die Herstellung von Pyrazol und dessen Derivaten aus alpha,beta-ungesättigten Carbonylverbindungen und Hydrazin oder Hydrazinderivaten bekannt. In dem dort beschriebenen Verfahren wird entweder Pyrazolin oder eine Carbonyl-
 35 verbindung und ein Hydrazinderivat in einer Mischung von Schwefelsäure und Jod oder einer Jod oder Jodwasserstoff freisetzenden Verbindung in situ zum gewünschten Pyrazol umgesetzt. Die Ausbeuten liegen nach den beschriebenen Beispielen im Mittel um 78 % bezogen auf das eingesetzte Hydrazinderivat.

40

Der vorliegenden Erfindung lag die Aufgabe zugrunde, Pyrazol und dessen Derivate in einfacher Weise mit besseren Ausbeuten und in einer höheren Reinheit herzustellen.

45 Demgemäß wurde ein Verfahren zur Herstellung von Pyrazol und dessen Derivaten der Formel I

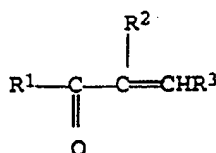
2



I

5

in der die Reste R^1 , R^2 , R^3 und R^4 für Wasserstoff, Halogen,
Nitro, Carboxyl, Sulfonyl oder C-organische Reste stehen, aus
10 alpha,beta-ungesättigten Carbonylverbindungen der Formel II



II

15

und Hydrazin oder Hydrazinderivaten der Formel III

20



III

gefunden, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man zunächst
ohne zusätzliches Verdünnungsmittel eine alpha,beta-ungesättigte
25 Carbonylverbindung der Formel II mit Hydrazin oder einem
Hydrazinderivat der Formel III umsetzt und die dabei erhaltene
Reaktionsmischung in einem weiteren Reaktionsschritt mit einer
Mischung aus Schwefelsäure und Jod oder einer Jod oder Jodwasser-
stoff freisetzenden Verbindung umsetzt.

30

Bei diesem Verfahren wird zunächst eine alpha,beta-ungesättigte
Carbonylverbindung II mit Hydrazin oder einem Hydrazinderivat III
gemischt wobei während der Zumischung die Temperatur im Reakti-
onsmedium bei 0°C bis 100°C, vorzugsweise 10°C bis 70°C, insbeson-
35 dere 20°C bis 50°C, gehalten wird. Da die Umsetzung von alpha,beta-
ungesättigten Carbonylverbindungen II mit Hydrazin oder einem
Hydrazinderivat III exotherm verläuft, kann es bei der Zumischung
notwendig sein, die Reaktionsmischung zu kühlen. Bei der Vermi-
schung ist es unerheblich, welchen der Reaktionspartner man vor-
40 legt oder ob man die Ausgangsstoffe gleichzeitig aber getrennt in
das Reaktionsvolumen einbringt. Zur Vervollständigung der Vermi-
schung wird nach beendeter Zugabe üblicherweise noch 10 Minuten
bis 60 Minuten bei der Mischungstemperatur nachgerührt.

45

3

Nach den bisherigen Erkenntnissen haben längere Nachrührzeiten keinen wesentlichen Einfluß auf die Vervollständigung der Umsetzung.

- 5 Die Ausgangsstoffe werden im allgemeinen in etwa stöchiometrischen Mengen miteinander umgesetzt, wobei das Verhältnis von Carbonylverbindung II zu Hydrazinderivat III üblicherweise 1:0,65 mol bis 1:1,25 mol beträgt. Ein anderes Verhältnis der Reaktionspartner beeinflusst den Ablauf der Umsetzung nicht wesentlich ist
10 jedoch aus wirtschaftlichen Erwägungen nicht sinnvoll.

Hydrazin oder das Hydrazinderivat III können sowohl in Form der Hydrate oder der freien Basen als auch in Form von entsprechenden Hydrazoniumsalzen für das vorliegende Verfahren verwendet werden.

- 15 Sofern Salze eingesetzt werden, die sich im Umsetzungsmedium nicht lösen, können durch ungenügende Vermischung Ausbeuteverluste auftreten. Bevorzugt verwendet man Hydrate oder die freien Basen der Hydrazinderivate III.
- 20 Das Verfahren beruht auf dem Prinzip, daß zunächst durch Umsetzung von Hydrazinen mit α,β -ungesättigten Carbonylverbindungen die entsprechenden Pyrazoline und Folgeprodukte gebildet werden. Die destillative Aufarbeitung nach Entfernung des Reaktionswassers liefert nur mäßige Ausbeuten, da neben den Pyrazolinen Nebenpro-
25 dukte vorliegen, die durch Addition der Pyrazoline an die Ausgangscarbonylverbindungen entstehen und die ihrerseits mit den Hydrazinen Hydrazone und Azine bilden können.

- Die so gewonnene Reaktionsmischung wird ohne weitere Aufarbeitung
30 anschließend mit einer Mischung aus Schwefelsäure und Jod oder einer Jod oder Jodwasserstoff freisetzenden Verbindung umgesetzt. Hierbei geht man üblicherweise analog zu den Angaben aus der EP-A 402 722 vor, d.h. eine Mischung aus Schwefelsäure und Jod bzw. eine Jod oder Jodwasserstoff freisetzende Verbindung wird
35 auf 50°C bis 250°C, vorzugsweise 70°C bis 200°C, insbesondere 100°C bis 180°C, erhitzt und bei dieser Temperatur mit der Reaktionsmischung aus der ersten Stufe versetzt.

- Es ist auch möglich, die in der ersten Stufe erhaltene Reaktions-
40 mischung bei niedrigeren Temperaturen, beispielsweise 10 bis 30°C in die Mischung aus Schwefelsäure und Jod oder einer Jod oder Jodwasserstoff freisetzenden Verbindung einzutragen. Aus verfahrenstechnischen Überlegungen heraus ist es jedoch vorteilhaft die Zugabe bei höherer Temperatur durchzuführen, da sich bei
45 der Vermischung Salze bilden und die Reaktionsmischung schlechter gerührt werden kann. Bei welcher Temperatur die Zugabe erfolgt,

hat nach bisherigen Erkenntnissen keinen Einfluß auf die Ausbeute der Umsetzung.

Diese zweite Stufe gehorcht wahrscheinlich im wesentlichen dem gleichen Prinzip wie die in der EP-A 402 722 beschriebene Umsetzung. Dementsprechend verwendet man im allgemeinen Schwefelsäure in einer Konzentration von nicht weniger als 30 Gew.-%. Üblicherweise wird 40 bis 99 Gew.-%ige Schwefelsäure, vorzugsweise 45 bis 95 Gew.-%ige Schwefelsäure, verwendet.

10

Die Menge an eingesetztem Jod oder der Jod oder Jodwasserstoff freisetzenden Verbindung bei dieser Umsetzung beträgt im allgemeinen 0.01 bis 10 mol-%, vorzugsweise 0.05 bis 5 mol-%, insbesondere 0.1 bis 2 mol-%, bezogen auf das Hydrazin bzw. das Hydrazinderivat III.

15

Neben Jod und Jodwasserstoff eignen sich als Jod oder Jodwasserstoff freisetzende Verbindungen beispielsweise auch Alkalimetall- und Erdalkalimetalljodide wie Lithiumjodid, Natriumjodid, Kaliumjodid, Cäsiumjodid, Magnesiumjodid und Calciumjodid sowie sonstige Metalljodide; es können grundsätzlich alle Jod- oder Jodwasserstoffverbindungen eingesetzt werden, die in der Lage sind unter den Reaktionsbedingungen Jod oder Jodwasserstoff freizusetzen. Hierzu zählen beispielsweise auch andere anorganische Jodverbindungen wie Alkalimetall-, Erdalkalimetall- oder andere Metallhypoiodide, -iodite, -iodate und -periodate oder organische Jodverbindungen, beispielsweise Alkyljodide wie Methyljodid.

Es hat sich gezeigt, daß für die Dehydrierungsreaktion bzw. die Oxidation des Jodids zu Jod die für die entsprechende Umsetzung optimale Temperatur von der Konzentration Schwefelsäure abhängt. Je geringer die Schwefelsäure konzentriert ist, umso höhere Umsetzungstemperaturen sind notwendig. Es empfiehlt sich daher während der Umsetzung das Reaktionswasser und das durch die Verwendung von Hydraten eingebrachte Wasser abzudestillieren um die Reaktionstemperatur niedrig zu halten.

Das der Reaktion entzogene Wasser enthält einen großen Teil des zugegebenen Jodids als Jod und Jodwasserstoff, welches nach Reduktion bzw. Neutralisation mit z.B. Natriumhydrogensulfit zurückgewonnen werden kann.

Nach beendeter Umsetzung läßt man das Reaktionsgemisch abkühlen, wobei das Pyrazolderivat im allgemeinen als Schwefelsäuresalz kristallisiert.

5

Zur Freisetzung des Pyrazols neutralisiert man das Reaktionsgemisch und extrahiert die neutrale Mischung mit einem inerten organischen, nicht mit Wasser mischbaren Lösungsmittel. Die organische Phase wird anschließend in üblicher Weise getrocknet und aufgearbeitet. Man erhält auf diese Weise Roh-Pyrazole in einer Reinheit von 85 bis 90 %, die durch einmalige Destillation auf einen Gehalt von 99 % gereinigt werden können.

Das vorstehende Verfahren eignet sich zur Herstellung von Pyrazol und dessen Derivaten der allgemeinen Formel I



in der die Reste R¹, R², R³ und R⁴ unabhängig voneinander für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Carboxyl, Sulfonyl oder C-organische Reste stehen.

Unter Halogen sind hierbei insbesondere Fluor, Chlor und Brom zu verstehen.

25

Als geeignete C-organische Reste sind zu nennen:

Alkylgruppen, welche geradkettig oder verzweigt sein können, beispielsweise C₁-C₁₀-Alkyl, vorzugsweise C₁-C₈-Alkyl, insbesondere C₁-C₆-Alkyl, wobei diese Reste ihrerseits durch Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel unterbrochen sein können und Substituenten aus der folgenden Gruppe tragen können: Nitro, Carboxyl, Sulfonyl, Halogen, Cycloalkyl, Bicycloalkyl, Aryl und Hetaryl;

35

Cycloalkylgruppen oder Bicycloalkylgruppen, beispielsweise C₃-C₈-Cycloalkyl oder C₆-C₁₀-Bicycloalkyl, wobei diese Reste ihrerseits durch Heteroatome wie Stickstoff, Sauerstoff und Schwefel unterbrochen sein können und Substituenten aus der folgenden Gruppe tragen können: Nitro, Carboxyl, Sulfonyl, Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Bicycloalkyl, Aryl und Hetaryl;

Arylgruppen oder Hetarylgruppen wie Phenyl, Naphthyl und Pyridyl, wobei diese Reste ihrerseits Substituenten aus der folgenden Gruppe tragen können: Nitro, Carboxyl, Sulfonyl, Halogen, Alkyl, Cycloalkyl, Bicycloalkyl, Aryl und Hetaryl.

45

6

Insbesondere eignet sich das vorliegende Verfahren zur Herstellung von Pyrazolderivaten, bei denen mindestens einer der Reste R¹ bis R⁴ nicht Wasserstoff bedeutet.

5 Pyrazol und dessen Derivate finden beispielsweise Anwendung als Zwischenprodukte zur Herstellung von pharmakologisch wirksamen Verbindungen, Pflanzenschutzwirkstoffen oder auch Farbstoffen.

Beispiele

10

1. Herstellung von 3-Methylpyrazol

1.a Umsetzung von Crotonaldehyd und Hydrazinhydrat

15

Zu 115 g (2,3 mol) Hydrazinhydrat wurden 169,1 g (2,415 mol) Crotonaldehyd gegeben, wobei die Temperatur durch Kühlung bei 30°C gehalten wurde. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Mischung weitere 30 min. bei 25°C bis 30°C gerührt.

20

1.b Umsetzung zu 3-Methylpyrazol

25

Eine Mischung aus 720,8 g (5,06 mol) 68,8 %-iger Schwefelsäure und 0,76 g (5,1 mmol) Natriumjodid wurden auf 155°C erwärmt und bei dieser Temperatur mit der unter 1.a erhaltenen Mischung versetzt. Während der Zugabe und weitere 30 min. nach Ende der Zugabe wurde Wasser abdestilliert. Das hierbei abgetrennte Wasser wurde nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung auf 70°C zur Verdünnung der Mischung wieder zugegeben.

30

35

Die verdünnte Reaktionsmischung wurde mit 15%-iger Natronlauge auf einen pH-Wert von 8,5 bis 9 eingestellt. Bei dieser Neutralisation fiel ein großer Teil des Produktes als Öl an und kann durch decantieren abgetrennt werden. Durch Extraktion der wäßrigen Phase mit Isobutanol und anschließende destillative Aufarbeitung der gesammelten organischen Phasen erhielt man 172,5 g 3-Methylpyrazol (90,55 % bezogen auf das eingesetzte Hydrazinhydrat) von 99%-iger Reinheit (HPLC-Bestimmung). Kp.: 88°C/10 mbar.

40

45

7

2. Herstellung von 4-Methylpyrazol
- 2.a Umsetzung von Methacrolein und Hydrazinhydrat
- 5 Zu 115 g (2,3 mol) Hydrazinhydrat wurden 177,1 g (2,53 mol) Methacrolein gegeben, wobei die Temperatur durch Kühlung bei 30°C gehalten wurde. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Mischung weitere 30 min. bei 25°C bis 30°C gerührt.
- 10 2.b Umsetzung zu 4-Methylpyrazol
- 15 Eine Mischung aus 720,8 g (5,06 mol) 68,8 %-iger Schwefelsäure und 1,00 g (6,7 mmol) Natriumjodid wurden auf 155°C erwärmt und bei dieser Temperatur mit der unter 1.a erhaltenen Mischung versetzt. Während der Zugabe und weitere 30 min nach Ende der Zugabe wurde Wasser abdestilliert. Das hierbei abgetrennte Wasser wurde nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung auf 50°C zur Verdünnung der Mischung wieder zugegeben.
- 20 Die verdünnte Reaktionsmischung wurde mit 15%-iger Natronlauge auf einen pH-Wert von 8,5 eingestellt. Bei dieser Neutralisation fiel ein großer Teil des Produktes als Öl an und kann durch decantieren abgetrennt werden. Durch Extraktion der wäßrigen Phase mit Isobutanol und anschließende destillative Aufarbeitung der gesammelten organischen Phasen erhielt man 170,5 g 4-Methylpyrazol (89,52 % bezogen auf das eingesetzte Hydrazinhydrat) von
- 30 99,2%-iger Reinheit (HPLC-Bestimmung). Kp.: 82°C/7 mbar.
3. Herstellung von 3,4-Dimethylpyrazol
- 3.a Umsetzung von trans-2,3-Dimethylacrolein mit Hydrazinhydrat
- 35 Zu 15,6 g (0,25 mol) Hydrazinhydrat 80 % wurden 22,1 g (0,2625 mol) trans 2,3-Dimethylacrolein gegeben, wobei die Temperatur durch Kühlung bei 30°C gehalten wurde.
- 40 Nach Beendigung der Zugabe wurde die Mischung weitere 30 min. bei 25°C bis 30°C gerührt.
- 3.b Umsetzung zu 3,4-Dimethylpyrazol
- 45 Eine Mischung aus 74,2 g (0,52 mol) 68,8 %-iger Schwefelsäure und 0,5 g (3,3 mmol) Natriumjodid wurde auf 155°C erwärmt und bei dieser Temperatur mit der unter 3.a

8

erhaltenen Mischung versetzt. Während der Zugabe und weitere 30 min. nach Ende der Zugabe wurde Wasser abdestilliert. Das hierbei abgetrennte Wasser wurde nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung auf 50°C zur Verdünnung wieder zugegeben.

5

Die verdünnte Reaktionsmischung wurde mit 15 %iger Natronlauge auf einen pH-Wert von 8,5 eingestellt. Bei dieser Neutralisation fiel ein großer Teil des Produktes als Öl an, der durch dekantieren abgetrennt werden konnte. Durch Extraktion der wäßrigen Phase mit Isobutanol und anschließende destillative Aufarbeitung der gesammelten organischen Phasen erhielt man 21,4 g 3,4-Dimethylpyrazol (88,4 % bezogen auf das eingesetzte Hydrazinhydrat) von 99,2 %iger Reinheit. Kp.: 96°C/10 mbar.

10

15

4. Herstellung von 1,5-Dimethylpyrazol

20 4.a Umsetzung von Crotonaldehyd mit Methylhydrazin

25

Zu 92 g (2 mol) Methylhydrazin wurden 147 g (2,1 mol) Crotonaldehyd gegeben, wobei die Temperatur durch Kühlung bei 30°C gehalten wurde. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Mischung weitere 30 min bei 25°C bis 30°C gerührt.

4.b Umsetzung zu 1,5-Dimethylpyrazol

30

35

Eine Mischung aus 626,7 g (4,4 mol) 68,8 %iger Schwefelsäure und 0,66 g (4,4 mmol) Natriumjodid wurde auf 155°C erwärmt und bei dieser Temperatur mit der unter 4.a erhaltenen Mischung versetzt. Während der Zugabe und weitere 30 min. nach Ende der Zugabe wurde Wasser abdestilliert. Das hierbei abgetrennte Wasser wurde nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung auf 70°C zur Verdünnung der Mischung wieder zugegeben.

40

Die verdünnte Reaktionsmischung wurde mit 15 %iger Natronlauge auf einen pH-Wert von 8,5 bis 9 eingestellt. Bei dieser Neutralisation fiel ein großer Teil des Produktes als Öl an, der durch dekantieren abgetrennt werden konnte. Durch Extraktion der wäßrigen Phase mit Isobutanol und anschließende destillative Aufarbeitung der

45

9

gesammelten organischen Phasen erhielt man 167,8 g 1,5-Dimethylpyrazol (86,7 % bezogen auf das eingesetzte Methylhydrazin) von 99,2 %iger Reinheit. Kp.: 157°C/1013 mbar

5

5. Herstellung von 3-Methylpyrazol

5.a Umsetzung von Crotonaldehyd mit Hydrazinhydrat

10 Zu 125 g (2,0 mol) Hydrazinhydrat 80 % wurden 147 g (2,1 mol) Crotonaldehyd gegeben, wobei die Temperatur durch Kühlung bei 30°C gehalten wurde. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Mischung weitere 30 min. bei 25°C bis 30°C gerührt.

15

5.b Umsetzun zu 3-Methylpyrazol

20 Eine Mischung aus 449,2 g (4,4 mol) 95 %iger Schwefelsäure und 0,66 g (4,4 mmol) Natriumjodid wurden bei 25°C mit der unter 5.a erhaltenen Mischung versetzt, wobei die Temperatur durch Kühlung bei 25°C gehalten wurde. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch mit 45 min. auf 125°C gebracht und 60 min. bei 125°C gehalten. Während des Aufheizens und während der Nachrührzeit wurde Wasser abdestilliert. Das hierbei abgetrennte Wasser wurde nach 25 dem Abkühlen der Reaktionsmischung auf 70°C zur Verdünnung der Mischung wieder zugegeben.

30

Die verdünnte Reaktionsmischung wurde mit 10 %iger Natronlauge auf einen pH-Wert von 8,5 bis 9 eingestellt. Bei dieser Neutralisation fiel ein großer Teil des Produktes als Öl an, der durch dekantieren abgetrennt werden konnte. Durch Extraktion der wäßrigen Phase mit Isobutanol und anschließende destillative Aufarbeitung der 35 gesammelten organischen Phasen erhielt man 143,4 g 3-Methylpyrazol (87 % bezogen auf das eingesetzte Hydrazinhydrat) von 99,5 %iger Reinheit. Kp.: 88°C/1013 mbar

40

45

10

Vergleich des erfindungsgemäßen Verfahrens mit dem aus der EP-A- 402 722 bekannten Verfahren

- 5 A. Herstellung von 3-Methylpyrazol nach dem erfindungsgemäßen Verfahren
- A.1 Umsetzung von Crotonaldehyd und Hydrazinhydrat
- 10 Zu 62,5 g (1,0 mol) Hydrazinhydrat 80 % wurden 73,5 g (1,05 mol) Crotonaldehyd gegeben, wobei die Temperatur durch Kühlung bei 30°C gehalten wurde. Nach Beendigung der Zugabe wurde die Mischung weitere 30 min. bei 25°C bis 30°C gerührt.
- 15 A.2 Umsetzung zu 3-Methylpyrazol
- 20 Eine Mischung aus 313,6 g (2,2 mol) 68,8 %-iger Schwefelsäure und 0,33 g (2,2 mmol) Natriumjodid wurden auf 155°C erwärmt und bei dieser Temperatur mit der unter 1.a erhaltenen Mischung versetzt. Während der Zugabe und weitere 30 min. nach Ende der Zugabe wurde Wasser abdestilliert. Das hierbei abgetrennte Wasser wurde nach dem Abkühlen der Reaktionsmischung wieder zugegeben.
- 25 Die verdünnte Reaktionsmischung wurde mit 15%-iger Natronlauge auf einen pH-Wert von 8,5 eingestellt. Bei dieser Neutralisation fiel ein großer Teil des Produktes als Öl an und kann durch decantieren abgetrennt werden. Durch Extraktion der wäßrigen Phase mit Isobutanol und
- 30 anschließende destillative Aufarbeitung der gesammelten organischen Phasen erhielt man 73,4 g 3-Methylpyrazol (89 % bezogen auf das eingesetzte Hydrazinhydrat) von 99,5%-iger Reinheit (HPLC-Bestimmung). Kp.: 88°C/10 mbar.
- 35 B Herstellung von 3-Methylpyrazol nach dem aus der EP-A 402 722 bekannten Verfahren
- B.1 Eine Mischung aus 313,6 g (2,2 mol) 68,8 %-iger Schwefelsäure und 0,33 g (2,2 mmol) Natriumjodid wurden auf 155°C
- 40 erwärmt und bei dieser Temperatur gleichzeitig mit 62,5 g (1 mol) Hydrazinhydrat 80 % und 73,6 g (1,05 mol) Crotonaldehyd versetzt. Während der Zugabe und weitere 30 min. nach Ende der Zugabe wurde Wasser abdestilliert. Das hierbei abgetrennte Wasser wurde nach dem Abkühlen der
- 45 Reaktionsmischung auf 50°C zur Verdünnung der Mischung wieder zugegeben.

11

- B.2 Die verdünnte Reaktionsmischung wurde mit 15%-iger Natronlauge auf einen pH-Wert von 8,5 eingestellt. Bei dieser Neutralisation fiel ein großer Teil des Produktes als Öl an, das durch decantieren abgetrennt werden konnte. Durch Extraktion der wäßrigen Phase mit Isobutanol und anschließende destillative Aufarbeitung der gesammelten organischen Phasen erhielt man 62,4 g 3-Methylpyrazol (75,7 % bezogen auf das eingesetzte Hydrazinhydrat) von 99,5%-iger Reinheit.
- 5
- 10 Kp.: 88°C/10 mbar.

15

20

25

30

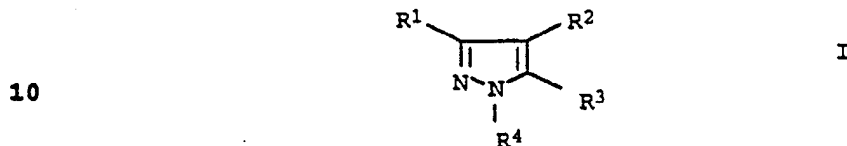
35

40

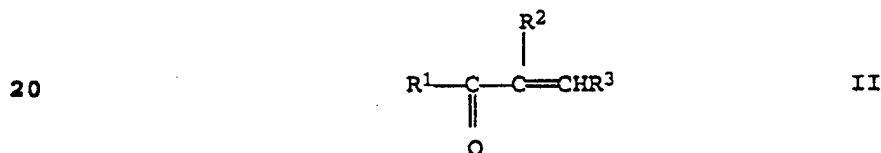
45

Patentansprüche

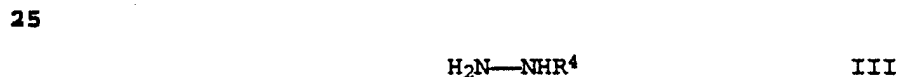
1. Verfahren zur Herstellung von Pyrazol und dessen Derivaten
 5 der Formel I



- 15 in der die Reste R¹, R², R³ und R⁴ für Wasserstoff, Halogen, Nitro, Carboxyl, Sulfonyl oder C-organische Reste stehen, aus alpha,beta-ungesättigten Carbonylverbindungen der Formel II



- 25 und Hydrazin oder Hydrazinderivaten der Formel III



- 30 dadurch gekennzeichnet, daß man zunächst ohne zusätzliches Verdünnungsmittel eine alpha,beta-ungesättigte Carbonylverbindung der Formel II mit Hydrazin oder einem Hydrazinderivat der Formel III umsetzt und die dabei erhaltene Reaktionsmischung in einem weiteren Reaktionsschritt mit einer Mischung aus Schwefelsäure und Jod oder einer Jod oder Jodwasserstoff freisetzenden Verbindung umsetzt.
- 35

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die Umsetzung der alpha,beta-ungesättigten Carbonylverbindung der Formel II mit Hydrazin oder einem Hydrazinderivat der Formel III bei Temperaturen von 0°C bis 100°C durchführt.
- 40

3. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 40 bis 99 Gew.-%ige Schwefelsäure verwendet.

13

4. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man 0.01 bis 10 mol-% an Jod oder einer Jod oder Jodwasserstoff freisetzenden Verbindung bezogen auf das Hydrazin bzw. das Hydrazinderivat der Formel III verwendet.
- 5
5. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man die aus der Umsetzung der alpha,beta-ungesättigten Carbonylverbindung der Formel II mit Hydrazin oder einem Hydrazinderivat der Formel III gewonnenen Reaktionsmischung bei
- 10 Temperaturen 50°C bis 250°C mit einer Mischung aus Schwefelsäure und Jod oder einer Jod oder Jodwasserstoff freisetzenden Verbindung umsetzt.
6. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man während der Umsetzung der aus der Umsetzung der alpha,beta-ungesättigten Carbonylverbindung der Formel II mit Hydrazin oder einem Hydrazinderivat der Formel III gewonnenen Reaktionsmischung mit einer Mischung aus Schwefelsäure und Jod oder einer Jod oder Jodwasserstoff freisetzenden Verbindung
- 15 das in der Mischung enthaltene Reaktionswasser entfernt.
- 20

25

30

35

40

45

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 94/02708

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 6 C07D231/12 C07B35/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 402 722 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 19 December 1990 cited in the application see the whole document ----	1-6
A	KATRITZKY A.R. & BOULTON A.J. 'ADVANCES IN HETEROCYCLIC CHEMISTRY' 1966, VOL. 6; ACADEMIC PRESS, NEW YORK & LONDON Kost A.N. & Grandberg I.I. 'Progress in Pyrazole Chemistry' see page 358 - page 389 ----- -/--	1-6

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents:

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

21 November 1994

Date of mailing of the international search report

14.12.94

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Hartrampf, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Intern al Application No
PCT/EP 94/02708

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WEISSBERGER A. 'THE CHEMISTRY OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS' 1967 , VOL. 22 ; INTERSCIENCE PUBLISHERS , NEW YORK , LONDON , SYDNEY Wiley R.H. 'Pyrazoles, pyrazolines, pyrazolidines, indazoles and condensed rings' Part 1, Fusco R. 'Syntheses from pyrazolines by oxidation or other reactions' see page 41 - page 49 ---	1-6
A	EP,A,0 020 964 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 7 January 1981 see the whole document ---	1-6
A	EP,A,0 366 328 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LIMITED) 2 May 1990 see the whole document ---	1-6
A	EP,A,0 474 037 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 11 March 1992 see the whole document -----	1-6

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 94/02708

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0402722	19-12-90	DE-A- 3918979	13-12-90
		CA-A- 2018206	10-12-90
		DE-D- 59004384	10-03-94
		HU-B- 207299	29-03-93
		IL-A- 94559	27-02-94
		JP-A- 3115265	16-05-91
		US-A- 4996327	26-02-91
EP-A-0020964	07-01-81	DE-A- 2922591	04-12-80
		CA-A- 1141390	15-02-83
		JP-A- 56029574	24-03-81
EP-A-0366328	02-05-90	JP-A- 2191258	27-07-90
		ES-T- 2055089	16-08-94
EP-A-0474037	11-03-92	DE-A- 4028393	12-03-92
		AT-T- 108443	15-07-94
		CA-A- 2048456	08-03-92
		DE-D- 59102161	18-08-94
		ES-T- 2056537	01-10-94
		HU-B- 209540	28-07-94
		JP-A- 4270268	25-09-92
		US-A- 5128480	07-07-92

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/02708

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 6 C07D231/12 C07B35/04

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchiertes Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07D

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP,A,0 402 722 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 19. Dezember 1990 in der Anmeldung erwähnt siehe das ganze Dokument ---	1-6
A	KATRITZKY A.R. & BOULTON A.J. 'ADVANCES IN HETEROCYCLIC CHEMISTRY' 1966, VOL. 6; ACADEMIC PRESS, NEW YORK & LONDON Kost A.N. & Grandberg I.I. 'Progress in Pyrazole Chemistry' siehe Seite 358 - Seite 389 --- -/-	1-6

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" Älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"Z" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

21. November 1994

Abgeschlossenheit des internationalen Recherchenberichts

14. 12. 94

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Hartrampf, G

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Aktenzeichen

PCT/EP 94/02708

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
A	WEISSBERGER A. 'THE CHEMISTRY OF HETEROCYCLIC COMPOUNDS' 1967, VOL. 22; INTERSCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, LONDON, SYDNEY Wiley R.H. 'Pyrazoles, pyrazolines, pyrazolidines, indazoles and condensed rings' Part 1, Fusco R. 'Syntheses from pyrazolines by oxidation or other reactions' siehe Seite 41 - Seite 49 ----	1-6
A	EP,A,0 020 964 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 7. Januar 1981 siehe das ganze Dokument ----	1-6
A	EP,A,0 366 328 (NISSAN CHEMICAL INDUSTRIES, LIMITED) 2. Mai 1990 siehe das ganze Dokument ----	1-6
A	EP,A,0 474 037 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 11. März 1992 siehe das ganze Dokument -----	1-6

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern. Aktenzeichen

PCT/EP 94/02708

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0402722	19-12-90	DE-A- 3918979	13-12-90
		CA-A- 2018206	10-12-90
		DE-D- 59004384	10-03-94
		HU-B- 207299	29-03-93
		IL-A- 94559	27-02-94
		JP-A- 3115265	16-05-91
		US-A- 4996327	26-02-91
EP-A-0020964	07-01-81	DE-A- 2922591	04-12-80
		CA-A- 1141390	15-02-83
		JP-A- 56029574	24-03-81
EP-A-0366328	02-05-90	JP-A- 2191258	27-07-90
		ES-T- 2055089	16-08-94
EP-A-0474037	11-03-92	DE-A- 4028393	12-03-92
		AT-T- 108443	15-07-94
		CA-A- 2048456	08-03-92
		DE-D- 59102161	18-08-94
		ES-T- 2056537	01-10-94
		HU-B- 209540	28-07-94
		JP-A- 4270268	25-09-92
		US-A- 5128480	07-07-92